

# Síndrome Nefrótico Congénito do tipo Finlandês (NPHS1)

Ana Rita Araújo, M. Sameiro Faria, Conceição Mota, Teresa Costa, Ana Branco, Mariana Castillo, Elisio Carvalho\*, Elói Pereira

Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital Maria Pia. Porto.

\* Serviço de Nefrologia do Hospital de São João. Porto.

## RESUMO

O síndrome nefrótico tipo finlandês (SNF ou NPHS1) é uma doença causada por mutações no gene *NPHS1* com hereditariedade autosómica recessiva. Caracteriza-se pelo aparecimento de síndrome nefrótica grave nos primeiros dias após o nascimento e é de muito difícil manuseamento. O tratamento médico intensivo em combinação com a nefrectomia e a diálise, seguidas de transplantação renal, levou a uma redução significativa da mortalidade destes doentes. O tratamento óptimo deste tipo

de síndrome nefrótica congénito (SNC), ainda não está totalmente definido.

É descrito o caso clínico de uma criança do sexo masculino, com 20 meses de idade, com o diagnóstico de SNF, baseado na presença de síndrome nefrótica ao 5º dia de vida, na exclusão de outras causas de SNC, e nas características histológicas da biópsia renal. Houve boa resposta ao tratamento de combinação com o captopril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), com o losartan, um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA II) e com a indometacina.

A proteinúria foi reduzida consideravelmente com esta associação, permitindo um crescimento harmonioso e um desenvolvimento bastante aceitável da criança. O doente mantém-se estável nos últimos meses, sem necessidade

---

Recebido em: 04/12/2003

Aceite em: 22/03/2004

de perfusões de albumina regulares ou terapêutica substitutiva renal.

Podemos assim concluir que no doente descrito, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina com IECA e ARA II, em combinação com indometacina, foi uma boa alternativa ao tratamento clássico (o qual inclui a nefrectomia), resultando num efeito sinérgico que permitiu reduzir significativamente a proteinúria característica deste tipo de SNC.

**Palavras-chave:** NPHS1, síndrome nefrótica congénito, síndrome nefrótica finlandês; □

## SUMMARY

### A case report of Finnish type congenital nephrotic syndrome

The Finnish type congenital nephrotic syndrome (CNF or NPHS1) is a disease caused by a mutation in NPHS1 gene with autosomal recessive inheritance. It leads to nephrotic syndrome soon after birth and is very difficult to deal with. The intensive medical treatment, nephrectomy and dialysis, followed by renal transplantation, leads to a remarkable reduction of mortality. The best treatment is yet to be defined.

The authors present a case of a 20 month old white male with Finnish type congenital nephrotic syndrome. The diagnosis was based on clinical evidence of nephrotic syndrome five days after birth, excluding other primary and secondary causes and renal biopsy. He responded well to the combination of captopril, a angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), losartan, a angiotensin type II receptor antagonist, and indometacin. With this drug combination the proteinuria was considerably reduced. The patient has been stable for the last few months, without albumin perfusions or renal replacement therapy.

We conclude that in this patient the double blocking done with the combination of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin type I receptor in association with indometacin was a good alternative to the classic treatment, resulting in a synergic effect that allowed a significant reduction in proteinuria.

**Key-words:** Finnish type congenital nephrotic syndrome.

## INTRODUÇÃO

Os síndromes nefróticas congénitas (SNC), constituem um grupo de distúrbios heterogéneos que se caracterizam pelo aparecimento de proteinúria nos primeiros três meses de vida podendo ser causados por doenças hereditárias, esporádicas, adquiridas ou fazer parte de um síndrome mais complexo<sup>1</sup>. O síndrome nefrótico congénito do tipo finlandês (SNF ou NPHS1) e a esclerose mesangial difusa são as duas causas mais frequentes<sup>2</sup>.

O SNF é uma doença rara com hereditariedade autossómica recessiva envolvendo os dois sexos numa proporção equivalente<sup>3</sup>. Não há manifestação da doença nos indivíduos heterozigotos. O SNF é mais frequente na Finlândia com uma incidência de 1,2: 10000 nados-vivos; com o diagnóstico pré-natal esta incidência diminuiu para 0,9: 10000 nados-vivos<sup>2,4,5</sup>. Esta doença não é exclusiva da Finlândia e já foi descrita em vários outros países<sup>1,6</sup> onde apresenta, no entanto uma incidência claramente inferior.

O gene responsável pelo SNF denomina-se *NPHS1*. Descrito pela primeira vez em 1994, por Kestila *et al*<sup>7</sup>, está localizado no braço longo do cromossoma 19 (19q13.1). Este gene codi-

fica a nefrina, uma proteína da superfície celular dos podócitos glomerulares pertencente à superfamília das moléculas de adesão de tipo imunoglobulina<sup>(3)</sup>. Ruotsalainen *et al* mostraram através de microscopia electrónica que a nefrina se dispõe nas fendas de filtração inter-podócitos, onde desempenha um importante papel na barreira de filtração glomerular<sup>1,8,9</sup>.

As duas mutações mais comuns do gene *NPHS1* foram designadas Fin-major e Fin-minor e representam cerca de 90% de todos os doentes finlandeses<sup>10,11</sup>. A mutação Fin-major pode ser encontrada em 78% dos doentes com SNF e corresponde a uma deleção de dois pares de bases no exão 2 (nt121delCT); a outra mutação, Fin-minor, é uma modificação *nonsense* no exão 26 (R1109X)<sup>10</sup>. Em 1998 foram descritas quatro mutações diferentes do gene em famílias finlandesas afectadas<sup>12</sup>. O estudo realizado por *Lenkkeri et al* permitiu identificar 32 novas mutações no gene da nefrina em 35 doentes da Europa e América no Norte. Em sete desses doentes não foi possível identificar nenhuma alteração, provavelmente por apresentarem mutações no promotor ou em genes que codificam proteínas que interagem com a nefrina como o CD2AP, o ACTN4 ou a podocina<sup>3,13,14</sup>. Estes dados são a favor da heterogeneidade genética do NPHS1. Actualmente há mais de 50 mutações descritas (em doentes finlandeses e não finlandeses) incluindo deleções, inserções, mutações *nonsense* e *missense* e mutações dos promotores<sup>13</sup>. Apesar de todos os avanços efectuados a nível molecular, existe pouca informação acerca dos factores estruturais envolvidos na progressão do SNF para a insuficiência renal.

A histologia renal varia com a severidade e duração da doença. Numa fase inicial os glomérulos mostram hiperplasticidade mesangial e aumento da matriz mesangial que evolui com o tempo para glomerulosclerose. As alte-

rações tubulointersticiais são proeminentes, sendo a lesão mais característica a dilatação microquística dos túbulos proximais. Contudo, esta alteração não é específica e não existe em todos os doentes. Os estudos de imunofluorescência (IF) não evidenciam depósitos de imunoglobulinas nem complemento<sup>15,16</sup>. Na microscopia electrónica (ME) identifica-se uma membrana basal glomerular fina e fusão dos pedicelos<sup>11</sup>.

Os achados clínicos clássicos no SNF incluem prematuridade, baixo peso ao nascer, placenta grande (mais de 25% do peso do recém-nascido) e proteinúria que começa *in útero*<sup>6,9</sup>. Em 82% dos casos, o síndrome nefrótico surge na primeira semana de vida<sup>11</sup>. A proteinúria é selectiva apenas numa fase inicial e raramente se acompanha de hematuria. Com a progressão da doença a proteinúria maciça acompanha-se, para além de hipoalbuminémia severa, de hipogamaglobulinemia, dislipidemia e diminuição dos níveis séricos de plasminogénio e antitrombina III, o que condiciona um atraso estaturoponderal, maior susceptibilidade para infecções e complicações tromboembólicas. A perda urinária da globulina de ligação da tiroxina resulta em redução dos níveis plasmáticos de tiroxina. A ureia e a creatinina apresentam, inicialmente, níveis séricos normais mas a evolução para a insuficiência renal crónica terminal ocorre geralmente entre os três e os cinco anos de idade. As crianças com SNF não apresentam habitualmente defeitos major em outros órgãos. Contudo problemas neurológicos ligeiros relacionados ao estado nefrótico podem ser observados nestas crianças. Muitos doentes são hipotónicos e o seu desenvolvimento psicomotor é lento. Após a nefrectomia e o transplante renal estes aspectos costumam melhorar dramaticamente<sup>11</sup>.

## CASO CLÍNICO

Criança de 20 meses de idade, sexo masculino, raça caucasiana, natural de Braga. Segundo filho de pais não consanguíneos e sem antecedentes familiares relevantes. A gravidez foi vigiada, sem intercorrências e com ecografias pré-natais sem alterações. Parto eutócico às 38 semanas de gestação tendo-se constatado a existência de placenta excessivamente grande. Biometria ao nascimento adequada à idade gestacional.

Ao 5º dia de vida foi efectuado o diagnóstico de síndrome nefrótica congénito por aparecimento de edemas, proteinúria nefrótica - 991 mg/m<sup>2</sup>/h, relação proteínas (gr/l)/ creatinina (mmol/l) urinárias 21.0, hipoalbuminémia (11.4gr/L) e hiperlipidemia (colesterol total 358mg/dl, triglicéridos 153mg/dl). A função renal era normal e traduzida por creatinina 21 mmol/l e ureia 6,5 mmol/l com depuração de creatinina de 123 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Presença de hematúria microscópica ligeira. Os estudos analíticos efectuados permitiram excluir sífilis congénita, hepatite B e C, HIV, citomegalovírus e toxoplasmose; o estudo imunológico não mostrou alterações e a

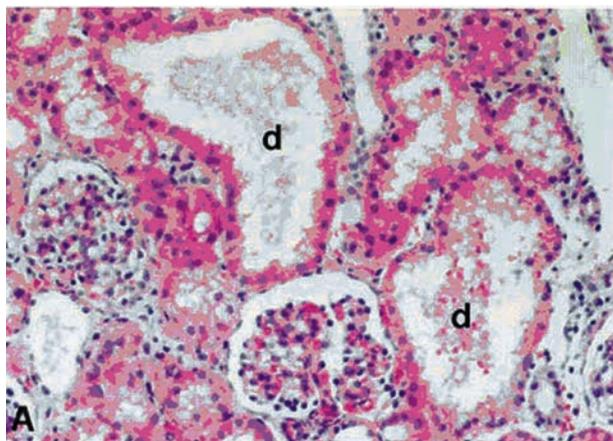


Fig. 1A - Biópsia renal

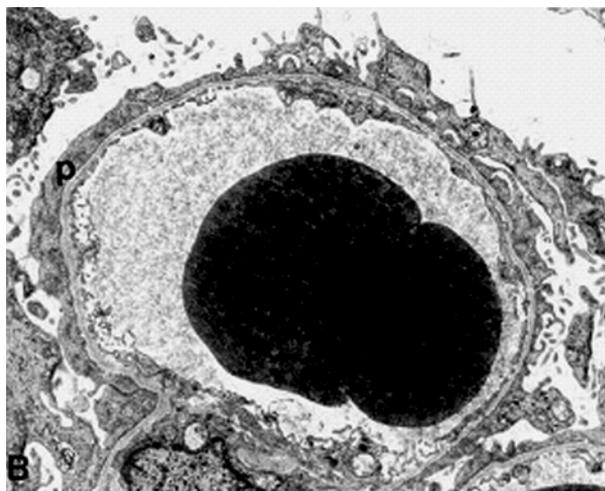


Fig. 1B - Biópsia renal

avaliação da função tiroideia evidenciou hipotireoidismo (T3 60.5 ng/ml, T4 2.8 mg/dl e TSH 4.05 mIU/ml). Ecograficamente os rins apresentavam dimensões no limite superior do normal e diferenciação cortico-medular preservada.

Foi instituído tratamento conservador com: perfusões de albumina de 12/12h (2-3 g/kg/dia), dieta hiperproteica (3g/kg/d) e hipercalórica (120 kcal/kg/d), suplementos vitamínicos e de L-tiroxina, e aspirina em baixa dose.

Com um mês de idade foi submetido a biópsia renal que mostrou em microscopia óptica dilatação dos túbulos proximais (Fig.1, A) e moderada proliferação mesangial; imunofluorescência positiva para C3c (+) e fibrinogénio (+); microscopia electrónica mostrou extensa fusão dos pedicelos (Fig.1, B).

Por persistência de hipoalbuminemia significativa com necessidade de hospitalização continuada, dificuldade crescente na obtenção de acessos venosos e episódios sépticos frequentes, aos quatro meses de idade iniciou terapêutica com altas doses de indometacina (4 mg/Kg/d) e captopril (5 mg/Kg/d), o que permitiu alargar o ritmo de perfusão de albumina

para três vezes por semana. Associadamente verificou-se aparecimento de insuficiência renal iatrogénica ligeira e hipertensão arterial. Aos nove meses de idade foi associado losartan 5.8 mg/kg/dia. Desde os 12 meses que não apresenta necessidade de perfusões de albumina regulares.

Durante os primeiros 10 meses de vida o doente teve vários episódios sépticos graves frequentemente com ponto de partida em catéteres venosos centrais implantados para facilitar a realização de perfusão de albumina diária. Num destes episódios verificou-se insuficiência renal aguda oligúrica com necessidade de diálise peritoneal por um curto período de tempo, com posterior recuperação da diurese e regressão parcial da azotemia. Desde esta data que faz infusão periódica de imunoglobulinas séricas não se tendo verificado desde então quadros sépticos relevantes.

A função renal tem permanecido estável, com necessidade de suplementos de bicarbonato de sódio, resina permutadora de catiões e terapêutica anti-hipertensora. Actualmente apresenta uma função renal traduzida por ureia 32mmol/l, creatinina 77mmol/l, e depuração de creatinina de 22.3ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Apesar do doente manter valores de proteinúria nefrótica, observou-se uma redução considerável da proteinúria apresentando actualmente uma relação proteínas (gr/l)/ creatinina (mmol/l) urinárias de 5.5, a albumina sérica permanece estável com valores da ordem de 10-14 gr/L. O desenvolvimento estaturoponderal tem sido razoável, actualmente com peso no percentil 5 e estatura no percentil 25. O doente é discretamente hipotónico e apresenta um atraso ligeiro no desenvolvimento psicomotor.

## DISCUSSÃO

No doente descrito a presença de síndrome nefrótica grave diagnosticado nos primeiros dias de vida em associação com aspectos histológicos típicos na biópsia renal permitiu fazer o diagnóstico de SNF apesar da ausência de história familiar.

O SNF manifesta-se precocemente no período intra-uterino (15-16 semanas de gestação), pelo aparecimento de proteinúria fetal que origina um aumento dos níveis de alfa-fetoproteína (AFP). Na presença de AFP elevada no soro materno ou história familiar positiva, o diagnóstico pré-natal de SNF é efectuado pela detecção de concentrações muito aumentadas de AFP no líquido amniótico em combinação com um estudo ecográfico fetal normal<sup>8</sup>. Os fetos heterozigotos para as mutações *NPHS1* (portadores) apesar de não apresentarem doença renal no período pós-natal podem evidenciar resultados falsamente positivos na determinação de AFP no líquido amniótico e sangue materno<sup>(2,8)</sup> pelo que se torna altamente recomendável a confirmação por estudo molecular com análise de mutação do gene *NPHS1*<sup>8,17</sup>.

O tratamento óptimo para os doentes com SNF não está ainda totalmente definido. A doença é como norma resistente ao tratamento com corticosteróides ou fármacos imunossuppressores<sup>6,18</sup> e associa-se inevitavelmente à evolução para insuficiência renal crónica terminal. Antes da era da transplantação renal todas as crianças morriam antes dos 3-4 anos de idade<sup>18</sup>. Actualmente o tratamento médico intensivo em combinação com a nefrectomia e a diálise, seguidas pelo transplante renal, condicionou uma redução da mortalidade para 30%, na última década<sup>1</sup>, com uma qualidade de vida aceitável para as crianças que sobrevivem<sup>18</sup>.

O tratamento de suporte deve ser instituído precocemente e tem como objectivos principais a correcção da hipoproteïnemia, a normalização do estado nutricional e a prevenção eficaz das complicações. Este tratamento visa essencialmente promover o desenvolvimento e crescimento da criança até que esta tenha um tamanho suficiente que permita a realização de um transplante renal, o qual é a única opção terapêutica eficaz para a maioria das crianças afectadas. Habitualmente a criança é submetida a infusões diárias de albumina, para manter níveis séricos acima de 15 g/l, suporte nutricional intensivo, suplementos vitamínicos e de L-tiroxina, e prevenção de complicações infecciosas e trombóticas com perfusões de imunoglobulinas, aspirina em baixa dose ou hipocoagulação oral.

Classicamente, a estratégia terapêutica mais utilizada nos doentes com SNF consiste na nefrectomia bilateral precoce quando a criança tem cerca de 7 kg, com instituição posterior de terapêutica dialítica e de transplantação renal de dador vivo ou cadáver quando a criança atinge o peso adequado (pelo menos 9 kg)<sup>6,11</sup>. Esta abordagem agressiva é justificada pelo estado de deficiência proteica decorrente da proteinúria maciça persistente que não pode ser corrigido apenas com as infusões de albumina e que prejudica o crescimento e o desenvolvimento da criança. A nefrectomia unilateral é utilizada por alguns centros e tem a vantagem de permitir a manutenção da diurese e reduzir a necessidade de perfusões de albumina<sup>19,20</sup>.

Uma alternativa possível à nefrectomia cirúrgica é a introdução de um esquema “nefrotóxico” que consiste na combinação de altas doses de um fármaco inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) em associação com a indometacina, procurando obter, entre outros efeitos, uma diminuição da pressão intraglomerular e a consequente redução da excreção

de proteínas e a melhoria do estado nutricional<sup>21,22,23</sup>. Pomeranz *et al* descreveram a utilização de terapêutica de combinação em altas doses de captopril (1-5 mg/kg/dia) e indometacina (1-4 mg/kg/dia) no SNF, com redução marcada da proteinúria, permitindo a suspensão das infusões de albumina e um desenvolvimento estaturponderal e psicomotor satisfatório. Num dos doentes, a função renal deteriorou-se, tornando necessária a hemodiálise<sup>23</sup>. S. Guez *et al*, posteriormente, descreveram outro doente com SNC cujo haplótipo era compatível com SNF, em que a terapêutica com enalapril isoladamente permitiu a redução da proteinúria para níveis não nefróticos, com manutenção de albumina sérica normal sem necessidade de infusões de albumina<sup>24</sup>.

Não é totalmente claro quando é possível esperar uma resposta à terapêutica *nefrotóxica* nos doentes com SNF. No estudo efectuado por *Pattrakka et al* em 46 doentes com SNF decorrente de diferentes mutações no gene *NPHS1*, verificou-se que as mutações mais comuns (Fin-major e Fin-minor) estavam relacionadas com as formas clínicas mais graves de nefrose congénita. Nestes doentes, a nefrina não era detectável nos estudos de imunofluorescência renais, e verificava-se resistência ao tratamento com IECA e indometacina. Por outro lado, doentes com mutações do gene *NPHS1* causando apenas deficiência parcial de nefrina apresentavam na biópsia renal reacção positiva para a nefrina e clinicamente poderiam responder ao tratamento com IECA em associação com indometacina<sup>11</sup>. Além da doença renal subjacente, também os polimorfismos do gene da enzima de conversão da angiotensina podem influenciar a resposta individual ao IECA<sup>21</sup>.

O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina, com IECA em combinação com antagonistas dos receptores tipo 1 da angiotensina II (ARA II), resulta num efeito sinérgico que permite

reduzir mais eficazmente a proteinúria do que qualquer destes agentes em monoterapia<sup>25,26</sup>, sendo este efeito independente de alterações na pressão arterial<sup>27</sup>. No doente que descrevemos, foi utilizada esta terapêutica de combinação, previamente não descrita na literatura, no que respeita ao SNF. Apesar do doente manter valores de proteinúria nefrótica, observou-se uma redução considerável da proteinúria, o que permitiu a suspensão das perfusões de albumina, com óbvia melhoria da qualidade de vida desta criança. Actualmente com 20 meses de idade, apesar da insuficiência renal que apresenta, é possível perspectivar-se a realização de transplante renal sem necessidade de diálise prévia ou apenas com um curto período deste tipo de tratamento.

O tratamento sistemático da dislipidemia na criança com doença renal crónica é controverso<sup>(28)</sup>. Nos casos de hiperlipidemia marcada resistente às manipulações dietéticas pode usar-se um inibidor da reductase da HMG-CoA<sup>29</sup>. No caso em análise, foi iniciado o tratamento com simvastatina, com redução dos níveis de colesterol LDL.

O transplante renal é o tratamento de eleição para a maioria das crianças com SNF. A taxa de recidiva do SNF no órgão transplantado é de cerca de 25%<sup>6,30,31</sup> e geralmente atinge os genótipos Fin major/Fin-major. Anticorpos anti-nefrina circulantes parecem estar implicados neste processo. Em alguns destes doentes foi possível a remissão completa do quadro nefrótico após tratamento com ciclofosfamida<sup>6,30</sup>.

Em conclusão, apesar da experiência limitada nos doentes com SNF, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina com IECA e ARA II, em combinação com indometacina, pode ser considerado como uma alternativa ao tratamento clássico, resultando numa redução eficaz da proteinúria.

#### Correspondência:

Dr.ª Ana Rita Araújo  
Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar do Alto Minho.  
Viana do Castelo  
Estrada de Santa Luzia  
4901-858 Viana do Castelo

#### Referências

- HAMED R, SHOMAF M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *J Nephrol* 2001; 14:104-9.
- SAVAGE J, JEFFERSON J, MAXWELL A, HUGHES A, SHANKS J, GILL D. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch Dis Child* 1999;80:466-9.
- VATS A, COSTELLO B, MAUER M. Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:234-40.
- HALLMAN N, NORIO R, RAPOLA J. Congenital nephrotic syndrome. *Nephron* 1973; 11:01-10.
- LEVY M, FEINGOLD J. Estimating prevalence in single-gene. Kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;58:925-43.
- BARAYAN S, AL-AKASH S, MALEKZADEH M *et al*. Immediate post-transplant nephrosis in a patient with congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:547-9.
- KESTILA M, MANNIKKO M, HOLMBERG C *et al*. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of the chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1994;54:757-64.
- PATRAKKA J, MARTIN P, SALONEN R *et al*. Proteinúria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 2002; 359(9317):1575-7.
- LIU L, DONÉ SC, KHOSHNOODI J *et al*. Defective nephrin trafficking caused by missense mutations in the NPHS1 gene: insight into the mechanisms of congenital nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:2637-44.
- KOZIELL A, GRECH V, HUSSAIN S *et al*. Genotype/ phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002;11:379-388.
- PATRAKKA J, KESTILA M, WARTIOVAARA J *et al*. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 2000;58:972-80.
- KESTILA M, LENKKERI U, MANNIKKO M *et al*. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
- LENKKERI U, MANNIKKO M, MCCREADY P *et al*. Structure of the gene for congenital nephrotic Syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 64:51-61.

14. GIGANTE M, MONNO F, ROBERTO R. Congenital nephrotic syndrome of Finnish type in Italy: a molecular approach. *J Nephrol* 2002;15:696-702.
15. HUTTUNEN RP, RAPOLA J, VILSKA J, HALLMAN N. Renal pathology of congenital nephrotic syndrome of Finnish type. A quantitative light microscopic study on 50 patients. *Int J Pediatr Nephrol* 1980;1:10-6.
16. RAPOLA J, SARIOLA H, EKBLUM P. Pathology of fetal congenital nephrosis: Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Kidney Int* 1984; 25:701-7.
17. RYNNEN M, SEPPIS M, KUUSELA P *et al*. Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:437-42.
18. MAHAN JD, MAUER SM, SIBLEY RK, VERNIER RL. Congenital nephrotic syndrome : evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 1984;105:549-5.
19. COULTHARD MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1989;3:451-3.
20. MATTOO TK, AL-SOWAILEM AM, AL-HARBI MS, MAHMOOD MA *et al*. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1992;6:16-8.
21. LICHT C, EIFINGER F, GHARIB M, OFFNER G, MICHALK D, QUERFELD U. A stepwise approach to the treatment of early onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1077-82.
22. HEATON PA, SMALES O, WONG W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin. *Arch Dis Child* 1999;81:174-5.
23. POMERANZ A, WOLACH B, BERNHEIM J, KORZETS Z, BERNHEIM J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indometacin. *J Pediatrics* 1995;126:140-2.
24. GUEZ S, GIANI M, MELZI ML, ANTIGNAC C, ASSAEL BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. *Pediatr Nephrol* 1998;12:130-2.
25. MORGAN T, GRIFFITHS C, DELBRIDGE L. Low doses of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin type I blockers have a synergistic effect but high doses are less than additive. *Am J Hypertens* 2002;15:1003-5.
26. KOMINE N, KHANG S, WEAD LM, BLANTZ RC, GABBAI FB. Effect of combining an ACE inhibitor and angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 2002;39:159-64.
27. RUTKOWSKI P, TYLICKI L, RENKE M, KOREJWO G, ZDROJEWSKI Z, RUTKOWSKI B. Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:260-8.
28. SALAND J M, GINSBERG H, FISHER E A. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:197-204.
29. SANJAD S A, AL-ABBAD A, AL-SHORAF A S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997; 130:470-4.
30. PATRAKKA J, RUOTSALAINEN V, REPONEN P, *et al*. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation* 2002;73:394-403.
31. LAINE J, JALANKO H, HOLTHOFER H *et al*. Post-transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Kidney Int* 1993;44:867-74.